PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets 5:

A61N 1/36

A1

(11) Numéro de publication internationale: WO 92/00119

(43) Date de publication internationale: 9 janvier 1992 (09.01.92)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/BE91/00043

(22) Date de dépôt international: 27 juin 1991 (27.06.91)

(30) Données relatives à la priorité:

9000660 28 juin 1990 (28.06.90) 9100054 23 janvier 1991 (23.01.91)

(71)(72) Déposant et inventeur: VERHOEVEN, Jean-Marie [BE/BE]; Rue Jean-Jaures 81, B-6180 Courcelles (BE).

- (74) Mandataire: COLENS, Alain; Rue Frans Merjay 21, B-1060 Bruxelles (BE).
- (81) Etats désignés: AT (brevet européen), AU, BE (brevet européen), BF (brevet OAPI), BJ (brevet OAPI), BR, CA, CF (brevet OAPI), CG (brevet OAPI), CH (brevet européen), CI (brevet OAPI), CM (brevet OAPI), CS, DE (brevet européen), DK (brevet européen), ES (brevet européen), FI, FR (brevet européen), GA (brevet OAPI), GB (brevet européen), GN (brevet OAPI), GR (brevet européen), HU, IT (brevet européen), JP, KR, LU (brevet européen), ML (brevet OAPI), MR (brevet OAPI), NL (brevet européen), NO, RO, SE (brevet européen), SN (brevet OAPI), SU, TD (brevet OAPI), TG (brevet OAPI), US.

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: METHOD AND DEVICE FOR TREATING EPILEPSY

(54) Titre: PROCEDE ET DISPOSITIF POUR LE TRAITEMENT DE L'EPILEPSIE

(57) Abstract

A therapeutical apparatus for treating epilepsy or related diseases includes a positive electrical impulse generator using electrodes to apply impulses to the head of a patient, with said impulses having a frequency of 1.5-28 Hz, a peak voltage of 1-190 volts and a length of 0.025-2.5 ms.

(57) Abrégé

L'invention concerne un appareil à but thérapeutique pour le traitement de l'épilepsie ou maladies connexes, caractérisé en ce qu'il comprend un générateur d'impulsions électriques positives à appliquer sur la tête d'un sujet au moyen d'électrodes, les-dites impulsions ayant une fréquence comprise entre 1,5 et 28 Hz, un voltage de crête de 1 à 190 volts et une durée comprise entre 0,025 et 2,5 ms.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	ES	Espagne	MG	Madagascar
AU	Australie	PI	Finlande	ML	Mali
BB	Barbade	FR	France	MN	
BE	Belgique	GA	Gabon	MR	Mongolie
BF	Burkina Faso	CB	Royaume-Uni		Mauritanie
BG	Bulgarie	GN	Guinée	MW	Malawi
BJ	Bénin	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BR	Brésil	HU	Hongrie	NO	Norvège
CA	Canada	iπ	Italie	PL	Pologne
CF	République Centraficaine	JP		RO	Roumanie
CC	Congo	KP	Japon	SD	Soudan
CH	Suisse	AP	République populaire démocratique	SE	Suède
C)	Côte d'Ivoire		de Corée	SN	Sénégal
CM	Cameroun	KR	République de Corée	SU	Union soviétique
CS.		LI	Licehtenstein	TD	Tchad
	Tchécoslovaquie	LK	Sri Lanka	TG	Togo
DE	Allemagne	LU	Luxembourg	us	Etats-Unis d'América
DK	Danemark	MC	Monaco		

-1-

Procédé et dispositif pour le traitement de l'épilepsie.

5

La présente invention concerne un procédé et un dispositif pour le traitement de l'epilepsie par utilisation d'électrodes produisant des impulsions électriques appliquées à la tête du patient.

10

Il est connu que des impulsions électriques peuvent servir dans certains cas à traiter des malades atteints d'épilepsie, notamment à l'aide d'électrodes implantées. Des fréquences de l'ordre du MHz sont par ailleurs utilisées à divers autres titres thérapeutiques.

Il a maintenant été trouvé qu'une efficacité supérieure et inattendue peut être atteinte en utilisant un procédé et dispositif caractérisé en ce que des impulsions de fréquences variant de 1,5 à 28 Hz sont émises au moyen d'électrodes appliquées simplement sur la tête du patient. Les impulsions peuvent être positives ou négatives. Selon un mode particulier de mise en oeuvre de l'invention, les impulsions seront de préférence positives.

Les impulsions peuvent aussi être des impulsions multiples constituéls de différentes fréquances, utilisées soit séquentiellement, soit en alternance, ou encore en utilisant une fréquence porteuse ou une fréquence modulée par une autre fréquence.

Selon un mode particulier de l'invention, une onde essentielle rectangulaire, négative est superposée à une impulsion généralement positive, de sorte que l'énergie de la partie négative est essentiellement équivalente à l'énergie de la partie positive. Tout phénomène d'électrolyse peutêtre maîtrisé.

Selon l'invention on applique des électrodes produisant des impulsions électriques de basse fréquence comprises entre les valeurs susmentionnées et de puissance pouvant varier de l à 170 V (voltage de crête).

La durée d'une impulsion peut varier de 2,5 ms à 0,025 ms, 20 de préference de 0,2 à 0,30 ms. On a avantageusement appliqué une valeur de 0,25 ms (+/- 0,1).

On utilisera de préférence trois électrodes, soit par exemple une électrode positive frontale et 2 électrodes négatives à la base de la nuque. On peut également utiliser plus de trois électrodes.

De manière caractéristique, les malades sont traités en deux phases successives d'environ 10 minutes, les fréquences étant de 1,5 Hz ou d'environ 1,5 Hz pour la première phase pouvant durer 10 minutes et de 28 Hz ou d'environ 28 Hz pour la seconde phase de même durée. Les puissances doivent être adaptées à chaque cas particuliers et peuvent varier de 1 à 170 Volts.

10 Chez les sujets épileptiques traités on a constaté une diminution du nombre de crises et chez la plupart d'entre eux où des contrôles néo-encéphalographiques (électroencéphalographie par ordinateur) ont été exécutés, on a noté une amélioration de l'activité électrique 15 cérébrale. Certains malades ont répondu favorablement à cette méthode alors que d'autres traitements s'étaient révélés inefficaces.

Le générateur utilisé pour la mise en oeuvre de l'invention 20 peut être facilement conçu par l'homme de l'art.

L'appareil pour la mise en oeuvre de l'invention peut fonctionner sur une batterie unique de 6 volts protégée. Cette batterie est rechargeable sur secteur, avec protection empéchant toute utilisation sur secteur. Selon un mode de réalisation particulier, l'appareil comprend deux entrées Jack mono, 2 potentiomètres dont un est muni d'un

25

interrupteur off/on, divers affichages digitaux. Il est ainsi avantageusement muni d'un affichage de fréquence, un affichage de puissance, un affichage de résistance et un affichage de tension. L'appareil peut être muni d'un voyant de charge. Il se met hors circuit lorsque la tension de la batterie descend à 4,5 volts, afin d'éviter toute détérioration prématurée de celle-ci.

Le voltmètre et l'ampèremètre indiquent les valeurs de 10 crête. L'ohmètre indique le résultat de la division de la tension par le courant (R=U/I). Cette dernière indication n'est donc significative que pour de valeurs de U et de I suffisantes.

15 L'appareil est de préférence compact et transportable.

La figure 1 illustre la forme de l'impulsion à vide et en charge.

- 20 Le schéma-blocs de la fig 2 illustre l'invention de manière exemplative. Les références de la figure se rapportent aux éléments suivants :
 - 1 réseau 220 v
- 25 2 chargeur
 - 3 contrôle
 - 4 accumulateur

-5-

- 5 relais
- 6 alimentation
- 7 réglage de fréquence
- 8 oscillateur
- 5 9 frequencemètre
 - 10 mise en forme
 - 11 réglage
 - 12 buffer
 - 13 connecteurs de sortie vers électrodes
- 10 14 buffer U
 - 15 buffer I
 - 16 memo U
 - 17 memo I
 - 18 contrôle
- 15 19 diviseur U/I
- 20 ohmetre
 - 21 voltmètre
 - 22 ampéremètre
- 20 De nombreux autres schémas équivalents peuvent être adoptés sans sortir du cadre de l'invention.

Revendications

- 5 1) Appareil à but thérapeutique, caractérisé en ce qu'il comprend un générateur d'impulsions électriques et des électrodes pour appliquer sur la tête d'un sujet les dites impulsions, celles-ci ayant une fréquence de répétition comprise entre 1,5 et 28 Hz, un voltage de crête de 1 à 190 volts et une durée comprise entre 0,025 et 2,5 ms.
 - 2) Appareil selon la revendication 1 caractérisé en ce que les impulsions sont positives.
- 15 3) Appareil selon les revendications 1 et 2 pour le traitement de l'épilepsie ou de maladie connexe.
- Appareil selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que les impulsions sont des impulsions multiples constituées
 de différentes fréquences, utilisées soit séquentiellement, soit en alternance, ou encore en utilisant une fréquence porteuse ou une fréquence modulée par une autre fréquence.
- 5) Appareil selon les revendications 1 à 4 caractérisé en ce 25 que la durée des impulsions est comprise entre 0,20 et 0,30 ms.

- 6) Appareil selon la revendication 5 caractérisé en ce que la durée des impulsions est de 0,25 ms.
- 7) Appareil selon les revendications 1 à 6 caractérisé en ce 5 qu'il comprend au minimum de trois électrodes à appliquer sur la tête du patient.
- 8) Appareil selon la revendication 7 caractérisé en ce que deux électrodes sont négatives et une électrode est 10 positive.
 - 9) Appareil selon n'importe laquelle des revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'il comprend les circuits électroniques de la fig. 1b. ou des circuits équivalents.

15

J

10) Appareil selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'il est superposé aux impulsions électriques, généralement positives, une onde négative.

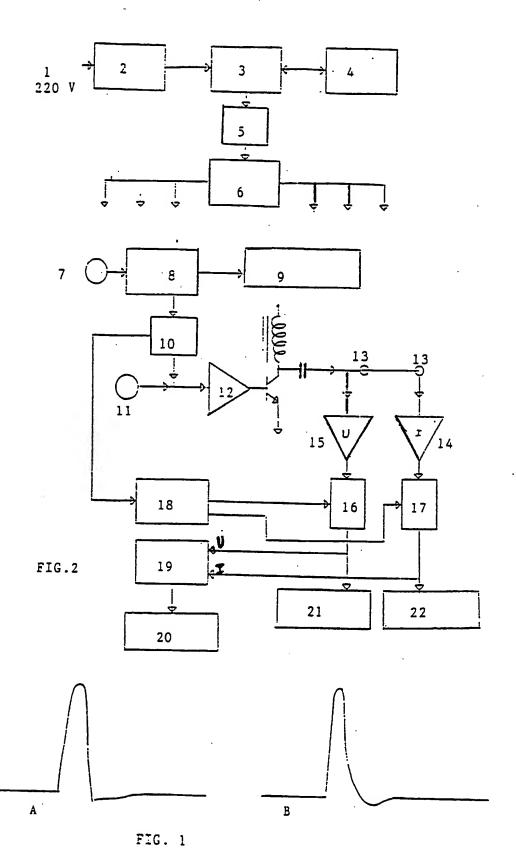
20

- 11) Appareil selon la revendication 9 caractérisé en ce que l'onde est une onde essentielle rectangulaire négative.
- 12) Appareil selon les revendications 9 ou 10 caractérisé en 25 ce que l'onde correspond à une énergie essentiellement équvalente à l'énergie de la partie positive.

- 13) Utilisation d'un appareil selon les revendications 1 à 12 pour le traitement de l'épilepsie ou de maladies connexes.
- 14) Méthode de traitement du corps humain caractérisé en ce qu'on applique au moins deux électrodes à la tête d'un patient épileptique et que lesdites électrodes émettent des impulsions électriques positives de durée variant de 0,025 à 25 ms, de voltage variant de 1 à 170 Volts et de fréquence variant de 1 à 100 Hz, de préférence de 1,5 à 28 Hz.

15

20



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/BE 91/00043

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) * According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. 5 A 61 N 1/36 II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched 7 Classification System			
Int. Cl. 5 A 61 N 1/36 II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched 7			
II. FIELDS SEARCHED Minimum Documentation Searched 7			
Minimum Documentation Searched 7			
Clear Grander Strate			
Classification System (
Classification Symbols			
Int. Cl. ⁵ A 61 N			
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are included in the Fields Searched *			
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category Citation of Document, 11 with indication, where appropriate, of the relevant passages 12 Relevant to Cla	im No. 13		
WO, A, 8700063 (CAPEL) 15 January 1987, see page 5, line 34 - page 6, line 2; page 6, line 29 - page 7, line 17; page 7, line 35 - page 8, line 4; page 9, line 4 - line 32; page 17, line 4 - line 14; page 18, line 33 - page 19, line 3; page 21, line 29 - page 22, line 3			
X US, A, 3918461 (COOPER) 11 November 1975 , see the whole document			
A 10–12			
X WO, A, 8501213 (ZABARA) 28 March 1985, see page 19, line 24 - page 11, line 35			
A WO, A, 8707511 (SKOLNICK) 17 December 1987, see page 19, line 1 - page 23, line 26			
P,A WO, A, 9009811 (MATTHEWS) 7 September 1990, see page 8, line 21 - page 9, line 22; figure 3			
Special categories of cited documents: 19 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or	tion but lying the		
"Y" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means Involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled			
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "A" document member of the same patent family			
V. CERTIFICATION			
ate of the Actual Completion of the International Search Date of Mailing of this International Search Report 2 October 1991 (02.10.91) 24 October 1991 (24.10.91)			
2 October 1991 (02.10.91) 24 October 1991 (24.10.91) Iternational Searching Authority Signature of Authorized Officer			
European Patent Office			

International Application No. PCT/B	E 91/00043
FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM THE SECOND SHEET	
·	
·	.]
	: 1
	14.5
	:
·	·
	ß.
VI DESERVATIONS WHERE CERTAIN CLAIMS WERE FOUND UNSEARCHABLE	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2) (a) for to 1. Claim numbers 1314because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority	
Methods for treatment of the human or animal body by surge	
therapy, as well diagnostic methods.	y 0.
	• •
2. Claim numbers 9, because they relate to parts of the international application that do not comply wit ments to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	h the prescribed require-
See Rule 6.2 (a) PCT	
	: :
	. •
	:
Claim numbers, because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the secon PCT Rule 6.4(a).	nd and third sentences of
VI. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING 1	
This international Searching Authority found multiple inventions in this international application as follows:	· .
As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report conditional application.	vers all searchable claims
2. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international those claims of the international application for which fees were paid, specifically claims:	search report covers only
	• •
3. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international sear the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:	rch report is restricted to

4. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, the International Searching Authority did not invite payment of any additional fee.

The additional search fees were accompanied by applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

Remark on Protest

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

BE 9100043 SA 48497

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 10/10/91

The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)-	Publication date
WO-A- 8700063	15-01-87	US-A- 4646744 AU-B- 571723 AU-A- 4603185 EP-A- 0238480	21-04-88 30-01-87
US-A- 3918461	11-11-75	None	
WO-A- 8501213	28-03-85 	AU-B- 577549 AU-A- 3434684 CA-A- 1259379 EP-A,B 0156854 JP-T- 60502192 US-A- 4867164 US-A- 5025807 US-A- 4702254	11-04-85 - 12-09-89 109-10-85 19-12-85 19-09-89 25-06-91
WO-A- 8707511	17-12-87	AU-B- 601203 AU-A- 7708987 EP-A- 0272318	11-01-88
WO-A- 9009811	07-09-90	AU-A- 5170490 GB-A- 2228683	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internation.... No

PCT/BE 91/00043

1. CLASSEMENT DE L'INVENTION (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) ?					
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB Int.Cl.5 A 61 N 1/36					
II. DOMA	INES SUR LESQUELS	LA RECHERCHE A PORTE			
		Documentation m	inimale consultée ⁸		
Systèm	e de classification	Sy	mboles de classification		
Int.C	Int.Cl.5 A 61 N				
		Documentation consultée autre que la d où de tels documents font partie des don			
III DOGU	MENTS CONSIDERE	S COMME PERTINENTS 10			
		atification des documents cités. avec indica	ation, si nécessaire,12	No. des revendications	
Catégorie °		des passages pertinents 13		visées 14	
X	WO,A,8700063 (CAPEL) 15 janvier 1987, voir page 5, ligne 34 - page 6, ligne 2; page 6, ligne 29 - page 7, ligne 17; page 7 ligne 35 - page 8, ligne 4; page 9, ligne 4 - ligne 32; page 17, ligne 4 - ligne 14; page 18, ligne 33 - page 19, ligne 3; page 21, ligne 29 - page 22, ligne 3			1,2,5,6	
X		US,A,3918461 (COOPER) 11 novembre 1975, voir le document en entier			
^			•	10-12	
X		WO,A,8501213 (ZABARA) 28 mars 1985, voir page 19, ligne 24 - page 11, ligne 35			
A		707511 (SKOLNICK) 17 d voir page 19, ligne 1 - 	1,4,10, 12		
Catégories spéciales de documents cités: A'-document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent E' document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenenant pas l'état de la technique pertinent; mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention constituant la base de l'invention constituant la base de l'invention comme particulièrement pertinent; l'invention revendir comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventivament comme nouvelle ou comme nuiterieur publié postérieurement à la date de dépôt international de priorité ou cité pour déterminer la date de dépôt internation d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) L' document particulièrement pertinent; l'invention revendir comme impliquant une activité inventivament comme nouvelle ou comme impliquant une constituent la comme nouvelle ou comme diquée ne peut être considérée comme impliquant une constituent la comme material de la technique pertinent; l'invention revendir comme impliquant une activité inventivament pertinent; l'invention revendir document particulièrement pertinent; l'invention revendir du de impliquant une activité inventivament comme nouvelle ou comme impliquant une constituent la sur la date de dépôt international de impliquant une activité inventivament comme nouvelle ou comme impliquant une constituent la comme nouvelle ou					
IV. CERTIFICATION Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale					
	02-10-1991 24. 10. 91				
Administrat	Administration chargée de la recherche internationale OFFICE EUROPEEN DES BREVETS M. PEIS: M. PEIS:				

Demande Internationale No Page 2 PCT/BE 91/00043

		Demande Internationale No	PCT/BE 91/00043
	TS CONSIDERES COMME PERTINENTS M	(SUITE DES RENSEIGNE DEUXIEME FEUILLE)	MENTS INDIQUES SUR LA
tėgorie °	Identification des documents cités, 16 ave des passages perti	c indication, si nécessaire	No. des revendications visées #
A	WU,A,9009811 (MATTHEWS) / S 1990, voir page 8, ligne 21 figure 3	eptembre	1,7,8
1	figure 3	- page 9, 11gne 22;	
į	***		
		•	
		•	
		·	
	•		
		•	
		•	
	•		
•			
- 1			
	•		
		•	
		•	
1			
	,		
	·		
		•	14 A M
ŀ		· ·	
		•	
	(femile additionnelle) (Octobre 1961)		

Demande Ints itionale N° PCT/ BE91 /00043							
SUITE DES RESEIGNEMENTS INDIQUÉS SUR LA DEUXIEME FEUILLE							
V. X OBSERVATIONS LORSQU'IL A ÉTÉ ESTIMÉ QUE CERTAINES REVENDICATIONS NE POUVAIENT PAS FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE							
Selon l'article 17.2)a) certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:							
se rapportent à un opjet à l'égard duquel la présente administration n'a pas l'obligation de procéder à la recherche, à savoir. Voir Regle 39.1(iv) PCT: methodes de traitement du corps humain ou animal par la chirurgie ou la therapie, ainsi que methodes de diagnostic.							
2. X Les revendications numéros 9 se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas les conditions prescrites dans une mesure telle qu'une recherche significative ne peut être effectuée, précisement Voir Regle 6.2(a) PCT							
3. Les revendications numéros sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément à la deuxième et la troisième phrases de la règle 6.4.a) du PCT.							
VI. OBSERVATIONS LORSQU'IL Y A ABSENCE D'UNITÉ DE L'INVENTION 2							
L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la présente demande internationale, c'est-à-dire:							
Comme toutes les taxes additionnelles demandées ont été payées dans les délais, le présent rapport de recherche internationale couvre toutes les revendications de la demande internationale pouvant faire l'objet d'une recherche.							
2. Comme seulement une partie des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais, le présent rapport de recherche intérnationale couvre seulement celles des revendications de la demande pour lesquelles les taxes ont été payées; c'est-à-dire les revendications:							
3. Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le present rapport de recherche internationale est limité à l'invention mentionnée en premier dans les revendications; elle est couverte par les revendications numéros:							
4. Etant donné que toutes les revendications susceptibles de faire l'objet d'une recherche le polivaient sains effort particulier justifrant s' une taxe additionnelle, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le palement d'aucune taxe additionnelle Remarque quant à la réserve							
Les taxes additionnelles de recherche étaient accompagnées d'une réserve du déposant							
Aucune réserve n'a été faite lors du paiement des taxes additionnelles de recherche.							

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.

BE 9100043 SA 48497

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de

La présente amente menuve se memores de la name de siècles leuropéen des brevets à la date du 10/10/91

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 10/10/91

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A- 8700063	15-01-87	US-A- 4646744 AU-B- 571723 AU-A- 4603185 EP-A- 0238480	03-03-87 21-04-88 30-01-87 30-09-87
US-A- 3918461	11-11-75	Aucun	
WO-A- 8501213	28-03-85	AU-B- 577549 AU-A- 3434684 CA-A- 1259379 EP-A,B 0156854 JP-T- 60502192 US-A- 4867164 US-A- 5025807 US-A- 4702254	29-09-88 11-04-85 12-09-89 09-10-85 19-12-85 19-09-89 25-06-91 27-10-87
WO-A- 8707511	17-12-87	AU-B- 601203 AU-A- 7708987 EP-A- 0272318	06-09-90 11-01-88 29-06-88
WO-A- 9009811	07-09-90	AU-A- 5170490 GB-A- 2228683	26-09-90 05-09-90